



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0061448  
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 10월 09일  
Date of Application OCT 09, 2002

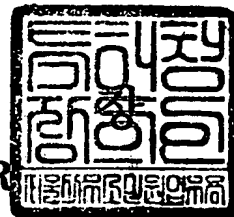
출원인 : 주식회사 태평양  
Applicant(s) AMOREPACIFIC CORPORATION



2003      년      05      월      27      일

특      허      청

COMMISSIONER



## 【서지사항】

【서류명】	명세서 등 보정서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.05.02
【제출인】	
【명칭】	주식회사 태평양
【출원인코드】	1-1998-003983-5
【사건과의 관계】	출원인
【대리인】	
【성명】	윤동열
【대리인코드】	9-1998-000307-3
【포괄위임등록번호】	2001-033730-9
【대리인】	
【성명】	이선희
【대리인코드】	9-1998-000434-4
【포괄위임등록번호】	2001-033731-6
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0061448
【출원일자】	2002.10.09
【심사청구일자】	2002.10.09
【발명의 명칭】	고농도의 트리터페노이드를 함유하는 미소화 리포 좀 및 그 제조방법
【제출원인】	
【접수번호】	1-1-2002-0331242-78
【접수일자】	2002.10.09
【보정할 서류】	명세서등
【보정할 사항】	
【보정대상항목】	별지와 같음
【보정방법】	별지와 같음
【보정내용】	별지와 같음
【추가청구항수】	1

특허법시행규칙 제13조·실용신안법시행규칙 제8조  
의 규정예의하여 위와 같 이 제출합니다. 대리인  
윤동열 (인) 대리인  
이선희 (인)

1. 보정내용을 증명하는 서류\_1통

【보정대상항목】 식별번호 25

【보정방법】 정정

【보정내용】

본 발명에서 제공하는 트리터페노이드 리포좀의 입자크기는 특별히 제한되지 않지만, 균일한 입자크기 분포를 갖는 입자들을 많이 포함하는 것이 보다 바람직하다. 이 경우, 상기 균일한 입자크기 분포를 갖는 입자들의 입자크기는, 바람직하게는 약 0.1~1 마이크로미터 범위인 것이 좋으며, 보다 바람직하게는 0.1~0.2 마이크로미터 범위인 것이 더욱 좋다. 리포좀 분산액의 안정도를 위해 고분자 점증제를 사용할 수 있으며, 점증을 위해 사용할 수 있는 고분자 점증제로는 폴리아크릴릭산, 폴리메타크릴릭산, 폴리에틸렌 글리콜이 친수기를 이루는 폴리우레탄, 폴리비닐알콜, 폴리에틸렌옥시드와 폴리프로필렌옥시드가 블록으로 결합된 디블록 및 트리블록공중합체, 잔탄 겜, 히아루로닉산, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시부틸 메틸셀룰로오스, 메틸 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 폴리글루타믹산, 키토산 등을 0.1~0.5 중량% 만큼 사용할 수 있다.

【보정대상항목】 청구항 12

【보정방법】 정정

【보정내용】

제 11항에 있어서, 상기 리포솜은 균일한 입자크기 분포를 갖는 입자들을 포함하며, 상기 균일한 입자크기 분포의 범위는 입자크기가 0.1~1 마이크로미터의 범위인 것을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포솜.

【보정대상항목】 청구항 17

【보정방법】 추가

【보정내용】

제 16항에 있어서, 상기 피부외용제는 유연화장수, 수렴화장수, 영양화장수, 영양크림, 마사지크림, 에센스, 아이크림, 아이에센스, 클렌징크림, 클렌징폼, 클렌징워터, 팩, 파우더, 보디로션, 보디크림, 보디오일, 보디에센스, 메이크업 베이스, 파운데이션, 염모제, 샴푸, 린스, 보디 세정제, 치약, 구강청정액, 패치 또는 분무제의 제형을 갖는 것을 특징으로 하는 피부외용제 조성물.

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.10.09
【발명의 명칭】	고농도의 트리테르페노이드를 함유하는 미소화 리포솜 및 그 제조방법
【발명의 영문명칭】	Submicron-liposome containing highly concentrated triterpenoid and method for preparing thereof
【출원인】	
【명칭】	주식회사 태평양
【출원인코드】	1-1998-003983-5
【대리인】	
【성명】	윤동열
【대리인코드】	9-1998-000307-3
【포괄위임등록번호】	2001-033730-9
【대리인】	
【성명】	이선희
【대리인코드】	9-1998-000434-4
【포괄위임등록번호】	2001-033731-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	강형석
【성명의 영문표기】	KANG, Hyung Seok
【주민등록번호】	720309-1716111
【우편번호】	740-976
【주소】	경상북도 김천시 부곡동 416-33
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	남개원
【성명의 영문표기】	NAM, GAE-WON
【주민등록번호】	750927-1025211
【우편번호】	158-806
【주소】	서울특별시 양천구 목1동 406-9 현대연립 나동 209호
【국적】	KR

**【발명자】****【성명의 국문표기】**

한상훈

**【성명의 영문표기】**

HAN, Sang-Hoon

**【주민등록번호】**

661109-1392811

**【우편번호】**

440-320

**【주소】**

경기도 수원시 장안구 울전동 276-3 천록아파트 2동 203호

**【국적】**

KR

**【발명자】****【성명의 국문표기】**

장이섭

**【성명의 영문표기】**

CHANG, Ih-Seop

**【주민등록번호】**

580910-1386711

**【우편번호】**

449-846

**【주소】**

경기도 용인시 수지읍 풍덕천리 703 동보아파트 102동 1104호

**【국적】**

KR

**【심사청구】**

청구

**【취지】**

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인  
 윤동열 (인) 대리인  
 이선희 (인)

**【수수료】****【기본출원료】**

20 면 29,000 원

**【가산출원료】**

2 면 2,000 원

**【우선권주장료】**

0 건 0 원

**【심사청구료】**

16 항 621,000 원

**【합계】**

652,000 원

**【첨부서류】**

1. 요약서·명세서(도면)\_1통 2. 위임장[2001년 6월 11일자 포괄위임등록]\_1통

**【요약서】****【요약】**

본 발명은 생리활성을 가진 트리터페노이드가 리포솜 내에 균일하게 혼입된 미소한 리포솜 및 그의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 인체에 유해하지 않은 용매를 사용하고, 또한, 과도한 물리적 처리를 수행하지 않고서도 효율적으로 고농도의 트리터페노이드를 함유하는 미소한 리포솜을 제조하는 방법 및 그 제조방법에 의해 얻어지는 미소한 리포솜을 제공하는 것이다.

**【대표도】**

도 1a

**【색인어】**

트리터페노이드\*리포솜\*레스틴\*생리활성\*화장료조성물



**【명세서】****【발명의 명칭】**

고농도의 트리테르페노이드를 함유하는 미소화 리포솜 및 그 제조방법

{Submicron-liposome containing highly concentrated triterpenoid and method for preparing thereof}

**【도면의 간단한 설명】**

도 1a는 실시예 1에 의해 합성된 리포솜에 의해 생성된 세라마이드의 박막 액체크로마토그래피이다.

도 1b는 실시예 5에 의해 합성된 리포솜에 의해 생성된 세라마이드의 박막 액체크로마토그래피이다.

**【발명의 상세한 설명】****【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<3> 본 발명은 트리테르페노이드를 함유하는 리포솜 및 그 제조방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 난용성분으로서 물이나 용매에 대한 용해도가 극히 낮은 트리테르페노이드를 리포솜 이중층 내에 고농도로 함입시켜 제조한 미소화 리포솜 및 그 제조방법에 관한 것이다.

<4> 인지질의 자기조립에 의해 생성되는 리포솜은 인지질 분자의 소수성 이중층으로 차단된 내부의 수상을 가지는 수분산형 콜로이드 입자이다. 리포솜은 1960년대 중반에 인공생체막 연구를 위해 처음 시도되었으며 이후 의약전달체로서 1970년대 이후 지금까지

연구되어져 오고 있다. 리포솜의 콜로이드, 표면, 의약전달체 및 화학적 성질을 기반으로 하여 다양한 제품들이 개발되었으며, 이중 의약분야로는 항균제, 항암제, 백신개발 등이 있으며, 화장품 분야로는 스킨 케어 제품과 생활용품 등에 응용되었다.

<5> 의약전달체로서 개발되어진 초기의 리포솜은 콜로이드 및 생물학적 불안정성 및 불안정한 함유율 때문에 만족스럽지 못한 결과를 보였으나, 이후 안정성이 향상되면서 항균제 및 항암제의 리포솜 기반 제품이 개발되었다. 리포솜은 캡슐적 성질을 통해 소수성 지질 이중층 사이에 소수성 화합물을 포획하거나 수상내부에 친수성 화합물을 포획함으로써 각종 물질을 캡슐화하는 전달체로서 사용된다. 리포솜은 그 자체로서, 난용성을 나타내거나 치료적 투여량에서 허용되지 않는 독성을 가진 화합물을 자체 내에 포획함으로써 독성을 낮추고 장기적으로 생리활성 물질을 전달하는데도 유용하다.

<6> 한편 미소화된 리포솜을 제조하는 방법은 크게 두가지로 나눌수 있다. 첫째로는 수소이온농도의 조절 및 계면활성제의 첨가에 의한 자발적 베시클 제조법, 혼합 미셀계로부터 계면활성제 제거에 의한 베시클 형성법으로서 지질분자의 자기조합현상을 이용하여 자발적으로 리포솜을 형성하는 방법이다. 수소이온농도의 조절에 의한 자발적 베시클 제조법은 수소이온농도에 따라 용해도가 틀려지는 특정한 인지질류에 국한되어 있는 방법으로서, 리포솜 내부의 수소이온농도와 외부의 수소이온농도의 차이를 두어서 리포솜 내부 및 외부의 곡률을 다르게 하여 자발적으로 미소한 리포솜을 제조하는 것이 특징이나, 일반적으로 리포솜을 제조하는데 가장

많이 사용되고 있는 포스파티딜콜린계열의 인지질류에는 사용할 수 없는 단점이 있다. 계면활성제의 첨가에 의해 미소한 리포솜을 제조하는 방법은 포스파티딜콜린계열의 곡물을 구형으로 보정하기 위해 단일사슬의 계면활성제를 사용하는 방법이다. 계면활성제가 사용되지 않았을 때의 리포솜에 비해 사용한 경우가 좀더 작은 크기의 리포솜이 형성되지만 리포솜의 크기가 앞서의 방법에 비해 크게 만들어지는 것이 단점이다. 혼합미셀계로부터 리포솜을 제조하는 방법은 이온성 계면활성제와 인지질로 구성되어진 혼합미셀계에서 점차적으로 이온성 계면활성제를 제거함으로써 미소한 리포솜을 제조하는 것이다. 작고 균일한 리포솜을 제조할 수 있는 장점이 있으나 대량 조제가 어렵고 계면활성제를 제거할 수 있는 별도의 설비가 필요하며 제조시간이 길다는 단점이 있다.

<7> 두번째로는 압출, 프렌치 프레스, 고압유화, 초음파 처리의 방법으로서 기계적인 힘이나 에너지를 통하여 수화 및 팽윤된 거대한 리포솜을 미소화시키는 제조법이다. 제조방법은 거대한 리포솜을 만드는 제 1 공정과 이를 미소화시키는 제 2 공정으로 나눌 수 있다. 먼저 제 1 공정에서, 지질을 휘발성 유기용매에 녹인 후 용매를 감압건조하여, 용기내벽에 지질 등으로 이루어진 박막을 형성시키고 수성 분산용매를 가하여 지질막을 수화 및 팽윤시킴으로서 리포솜을 제조한다. 수화 팽윤후의 리포솜은 다층 소포체이며 입자의 크기는 수~수백 마이크로로 비교적 크므로 이를 미소화하기 위해 기계적인 힘이나 에너지를 가하는 제 2 공정을 거치게 된다. 제 2 공정은 에너지를 가하는 방식과 형태만 다를 뿐 입경을 미소화시키기 위해 높은 에너지를 가하는 점에 있어서는 모두 동일하다.

<8> 한편 에탄올에 지질을 녹인 후 서서히 수성 분산용매에 첨가하여 미소한 리포솜을 제조하는 방법도 개발되어있다. 이 방법은 에탄올 용액의 수성 분산용매에 대한 첨가속

도, 에탄올에서의 지질의 농도에 의존하기 때문에 고농도의 리포솜 분산액을 만들 수 없다는 단점이 있을 뿐만 아니라, 다량 사용된 에탄올을 다시 제거해야 하는 단점을 가지고 있다 (D.D. Lasic, Liposomes: From physics to applications, 1993, Elsevier science B.V.).

- <9> 따라서, 별도의 화합물이나 기계적인 힘을 필요로 하지 않고 미소화된 리포솜을 제조하는 것이 바람직하다.
- <10> 트리테르페노이드는 천연유래의 생리활성성분으로서 울솔릭산 (ursolic acid), 베틀리닉산 (betulinic acid), 보스웰릭산 (boswellic acid), 올레아놀릭산 (oleanolic acid) 등 펜타사이클릭 화합물의 총칭으로서 항암, 간장보호, 항염, 항궤양, 항균, 항피지혈증, 항바이러스, 피부의 콜라겐 합성, 피부지질합성 촉진, 상처치유 등의 효능을 가진 것으로 보고되고 있다.
- <11> 하지만 트리테르페노이드의 항노화, 항염, 보습, 항균효능을 피부에 나타내기에는 제한점이 있는데, 가장 큰 문제점은 난용성으로서 물이나 용매에 대한 용해도가 극히 낮아서 화장품에 0.02 중량%이상을 사용할 수 없다는 것이다. 리포솜에 수용성, 지용성 화합물이 혼입될 경우 피부흡수를 증진시킬 수 있으며 화합물의 효과를 더 증진시킬 수 있음이 보고되어 있다. 이러한 이유로 트리테르페노이드를 고농도로 리포솜 내에 혼입한 연구도 보고되어있으나, 그럼에도 불구하고 수용액 상의 트리테르페노이드의 함량이 낮고, 유해용매를 사용한 방법이기 때문에 바람직하지 않다. 따라서 화장품 분야에서 사용하기 위해서는 인체에 유해하지 않은 용매를 사용해야하고, 또한 높은 효능을 나타내기 위해서는 고농도의 트리테르페노이드를 리포솜에 혼입시키는 것이 중요하다.

## 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <12>      상기한 문제점을 해결하기 위하여 본 발명자들은 리포솜 제조공정과 트리터페노이드의 화학적 성질을 적절히 조합하여 트리터페노이드가 리포솜 구조 내에 균일하게 혼입된 미소한 리포솜을 제조하고 트리터페노이드의 효능을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- <13>      본 발명의 목적은 인체에 유해하지 않은 용매를 사용하고, 또한, 심한 물리적 처리를 수행하지 않고서도 효율적으로 고농도의 트리터페노이드를 함유하는 미소한 리포솜을 제조하는 방법 및 그 제조방법에 의해 얻어지는 미소한 리포솜을 제공하는 데에 있다.
- <14>      본 발명의 다른 목적은 상기 생리활성 트리터페노이드 리포솜을 함유하는 화장료 조성물을 제공하는 데 있다.

## 【발명의 구성 및 작용】

- <15>      본 발명은 고농도의 트리터페노이드가 리포솜 내에 균일하게 혼입된 미소한 생리활성 트리터페노이드를 제조함을 특징으로 한다. 보다 구체적으로, 본 발명에서 트리터페노이드를 고농도로 리포솜 내에 혼입시키기 위해 트리터페노이드 중 산기를 가진 트리터페노이드를 사용하며, 트리터페노이드에 염기를 가하여 계면활성력을 갖는 염형태의 트리터페노이드로 변환을 한다. 염 형태로 변환된 트리터페노이드는 높은 HLB 값을 갖는 계면활성제로서 HLB가 낮은 지질과 혼합될 경우 혼합미셀계를 형성한다. 제조되어진 혼합미셀계는 트리터페노이드의 종류 및 함량에 따라 수~수십 나노미터의 미소한 직경을 가지게 되며 수소이온지수는 10~11을 유지한다. 산을 첨가하여 수소이온지수를 6~8로 감소시킴으로서 염형태의 트리터페노이드를 산기를 가진 원래 형태로 변환시키며, 계면

활성력을 상실한 트리터페노이드에 의해 혼합미셀계는 리포솜으로 전이되며 리포솜으로의 전이과정에서 트리터페노이드는 리포솜 내에 고농도로 혼입된다.

<16> 제조 방법은 먼저, 폴리에올에 60~70℃로 가온하면서 트리터페노이드를 분산한 후, 상기 분산액에 염기를 가하여 낮은 점도의 분산액으로 제조한다. 또한, 인지질을 상온의 에탄올에 용해하여, 인지질이 녹은 에탄올 용액을 상기의 분산액에 가한 후 제조된 혼합액을 증류수에 투입하여 투명한 혼합미셀 수용액을 제조한다. 제조된 혼합미셀 수용액에 산을 가하여 염의 형태로 존재하는 트리터페노이드를 산의 형태로 환원함으로서 혼합미셀계를 리포솜으로 변환시킴으로서 최종적으로 트리터페노이드가 혼입된 리포솜을 제조할 수 있다.

<17> 상기의 방법에 의해 제조된 리포솜에는 고농도의 트리터페노이드가 균일하게 혼입되어질 수 있다.

<18> 이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.

<19> 본 발명에서는 인지질로서, 바람직하게는 레시틴을 사용한다.

<20> 본 발명에서 사용하는 레시틴은 대두 또는 계란에서 추출한 후 정제하여 제

조된 것으로서, 탄소 수가 12~24 개인 지방산 사슬을 갖는 인지질류, 즉 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딘산 및 이의 가수분해에 의해 제조된 기타 지방산 등의 혼합물이다. 추출된 레시틴의 소수기를 구성하는 지방산 사슬은 이중결합이 0~3개 가량 평균적으로 분포하는 불포화 레시틴으로서 정제의 정도에 따라 포스파티딜콜린의 함량이 70~95%에 해당하는 혼합물이 사용되며, 지방산 사슬의 이중결합은 물이나 활성산소에 의해 쉽게 산화가 일어나므로 레시틴의 화학적 안정도를 증가시키기 위해 부분적으로 수첨을 하여 이중결합의 수를 감소시킨 레시틴을 사용하기도 한다.

<21> 보다 구체적으로 본 발명에서 사용하는 레시틴은 대두에서 추출된 인지질로, 포스파티딜콜린의 함량이 90~95%에 해당하는 불포화레시틴으로서 전체 함량의 0.001~15 중량%를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1~10 중량%를 사용한다.

<22> 본 발명에서 제공하는 리포좀 입자에 혼입하여 사용할 수 있는 생리활성 유효성분은 트리테르페노이드로서 하나 이상의 산기를 가지는 것을 특징으로 하며, 보다 구체적으로 사용할 수 있는 트리테르페노이드로는 울솔릭산 (ursolic acid), 올레아놀릭산 (oleanolic acid), 센텔라 아시아티카 추출물 (centella asiatica extract), 베틀리닉산(betulinic acid), 보스웰릭산 (b-boswellic acid) 등이 있다.

<23> 본 발명에서 제공하는 생리활성 트리테르페노이드 리포좀에서 트리테르페노이드의 함량은 리포좀 분산액의 중량에 대하여 0.001~5 중량%를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.5~2.5 중량%를 사용한다. 트리테르페노이드를 리포좀 내에 혼입하기 위하여 폴리올에 트리테르페노이드를 가온 분산한 후 다시 상온으로 냉각하며 염기를 가하여 저점도의 현탁 분산액을 제조한다. 상기의 분산액에 레시틴의 에탄올 용액을 가하여 상온에서 완전용해

하며, 상기의 용액을 물에 투입한 후 유화하여 반투명 분산계를 형성한다. 이때 사용되는 염기는 트리에탄올아민(triethanolamine), 트리아이소프로판올아민(triisopropanolamine), 포타슘 히드록시드(potassium hydroxide), 아미노부탄올(2-aminobutanol), 소듐 히드록시드(sodium hydroxide), 암모늄 히드록시드(ammonium hydroxide), 칼슘 히드록시드(calcium hydroxide) 등으로서, 바람직하게는, 트리터페노이드와 같은 노르말농도로 사용되며, 리포좀 분산액의 중량에 대하여 0.001~0.5 중량% 만큼을 가하여, 수소이온농도지수가 10~11이 되도록 한다.

<24> 최종적인 리포좀 분산액의 수소이온농도지수는 5~8 사이에 분포하는 것이 바람직한데, 수소이온농도지수의 보정을 위해 아디픽산(adipic acid), 보릭산(boric acid), 시트릭산(citric acid), 아세트산(acetic acid), 포믹산(formic acid), 푸마릭산(fumaric acid), 락틱산(lactic acid), 클리콜릭산(glycolic acid), 숙시닉산(succinic acid), 프로피오닉산(propionic acid), 피루빅산(pyruvic acid), 포스포릭산(phosphoric acid)과 같은 산을 상기 서술된 염기와 같은 노르말농도로 가하도록 한다. 산의 첨가를 통해 반투명 분산계를 리포좀으로 변환시켜 최종적으로 트리터페노이드가 혼입된 리포좀을 제조한다.

<25> 본 발명에서 제공하는 트리터페노이드 리포좀은 0.1~1 마이크로미터의 크기분포를 가지며, 바람직하게는 0.1~0.2 마이크로미터의 크기분포를 갖는 리포좀이



다. 리포솜 분산액의 안정도를 위해 고분자 점증제를 사용할 수 있으며, 점증을 위해 사용할 수 있는 고분자 점증제로는 폴리아크릴릭산, 폴리메타크릴릭산, 폴리에틸렌 글리콜이 친수기를 이루는 폴리우레탄, 폴리비닐알콜, 폴리에틸렌옥시드와 폴리프로필렌옥시드가 블록으로 결합된 디블록 및 트리블록공중합체, 잔탄 검, 히아루로닉산, 히드록시에틸 셀룰로즈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈, 카르복시메틸셀룰로즈, 히드록시부틸 메틸셀룰로즈, 메틸 히드록시에틸셀룰로즈, 히드록시에틸셀룰로즈, 폴리글루탐산, 키토산 등을 0.1~0.5 중량% 만큼 사용할 수 있다.

<26> 본 발명에서 제공하는 생리활성 트리테르페노이드 리포솜은 첫째, 인체에 무해한 용매를 사용하여 고농도로 트리테르페노이드를 리포솜 내에 혼입할 수 있으며, 둘째, 난용성인 트리테르페노이드가 리포솜 내에 고농도로 혼입되어 자유결정으로 존재하는 트리테르페노이드에 비해 월등히 높은 생리활성을 나타낼 수 있고, 셋째, 불포화레스티틴(인지질)에 의한 피부흡수증진효과를 통해 트리테르페노이드의 경피 흡수를 촉진할 수 있으며, 넷째, 현탁 분산계에서 리포솜으로의 변환은 자기조립현상이므로 기계적인 힘이 필요없이 균일한 미소화 리포솜을 제조할 수 있는 특징을 가지고 있다.

<27> 본 발명에서 제공하는 생리활성 트리테르페노이드 리포솜을 함유하는 화장료의 제형에는 특별한 제한은 없으나, 다만 피부흡수의 촉진 및 생리활성의 증가를 통해 뚜렷한 효과를 지닐 수 있는 분야로서 기초 화장료, 색조 화장료, 세정료, 정발제, 양모제, 염모제 등과 로션, 크림, 젤, 패치 또는 분무제와 같은 의약품 및 의약부외품 등으로 폭넓게 적용할 수 있다.

<28> 이하 제조예 및 시험예를 들어 본 발명을 보다 구체적으로 설명하나, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

<29> [실시예 1]

<30> 부틸렌 글리콜 15g에 2g의 울솔릭산을 가온 분산하였다. 상기의 분산액에 포타슘 히드록시드 1.4g을 가하여 완전히 용해한 후, 대두에서 추출한 90~95%의 포스파티딜콜린 함량을 가지는 불포화레스틴 10g을 4g의 에탄올에 녹인 용액을 제조한 후, 이 두 용액을 더하여 투명용액을 제조하였다. 상기의 용액을 64g의 증류수에 투입하여 300 rpm의 속도로 30분간 상온에서 교반한 후, 시트릭산을 1.8 g 투입하여, 최종적으로 울솔릭산이 2% 함유된 리포솜을 제조하였다.

<31> [실시예 2]

<32> 부틸렌 글리콜 15g에 2 g의 베틀리닉산을 가온 분산한다. 상기의 분산액에 포타슘 히드록시드 1.7g을 가하여 완전히 용해한 후, 대두에서 추출한 90~95%의 포스파티딜콜린 함량을 갖는 불포화레스틴 10g을 4g의 에탄올에 녹인 용액을 제조한 후, 이 두 용액을 더하여 투명용액을 제조하였다. 상기의 용액을 64g의 증류수에 투입하여 300 rpm의 속도로 30분간 상온에서 교반한 후, 시트릭산을 1.9 g 투입하여, 최종적으로 베틀리닉산이 2% 함유된 리포솜을 제조하였다.

<33> [비교예 1 및 실시예 3, 4, 5, 6]

<34> 프로필렌 글리콜 5 g과 에탄올 10 g에 올레아놀릭산을 표 1과 같이 가온 분산하였다. 상기의 분산액에 포타슘 히드록시드를 표 1과 같이 가하여 완전히 용해한 후, 대두에서 추출한 90~95%의 포스파티딜콜린 함량을 나타내는 불포화레스틴 10 g을 4g의 에탄올에 녹인 용액을 제조한 후, 이 두 용액을 더하여 투명용액을 제조하였다. 상기의 용액을 64g의 증류수에 투입하여 300 rpm의 속도로 30분간 상온에서 교반한 후, 시트릭산을 표 1과 같이 투입하여, 최종적으로 올레아놀릭산이 표 1과 같이 함유된 리포솜을 제조하였다. 비교예 1에서는 올레아놀릭산, 포타슘 히드록사이드, 시트릭산을 사용하지 않았다.

<35> 【표 1】

올레아놀릭산, 포타슘 히드록시드 수용액 및 시트릭산의 함량

	비교예 1	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
올레아놀릭산 (g)	0	0.5	1	2.0	2.5
포타슘 히드록시드 (g)	0	0.35	0.7	1.4	1.75
시트릭산 (g)	0	0.44	0.88	1.75	2.18
리포솜 내 올레아놀릭산 함량 (%)	0	0.5	1.0	2.0	2.5

<36> [실시예 7]

<37> 부틸렌 글리콜 13g과 프로필렌 글리콜 2.5 g의 혼합용매에 1 g의 올솔릭산, 0.7 g의 올레아놀릭산, 0.5 g의 센텔라 아시아티카 추출물을 가온 분산한다. 상기의 분산액에 포타슘 히드록시드 1.2g을 가하여 분산한 후, 대두에서 추출한 90~95%의 포스파티딜콜린 함량을 갖는 불포화레스틴 10 g을 4g의 에탄올에 녹인 용액을 제조하여, 이 두 용액을 더하여 투명용액을 제조한다. 상기의 용액을 64g의 증류수에 투입하여 300 rpm의 속도로 30분간 상온에서 교반한 후, 시트릭산 1.48 g을 투입하여, 최종적으로 올솔릭산이

1.0%, 올레아놀릭산이 0.7%, 센텔라 아시아티카 추출물이 0.5% 함유된 리포솜을 제조한다.

<38> [시험예 1: 동적광산란에 의한 액적크기]

<39> 비교예 1 및 실시예 1~7에서 제조한 생리활성 트리테르페노이드 리포솜의 평균 입자 크기를 측정하였다. 산란각은 90°로 고정하고 온도는 25℃로 유지하면서 측정하였으며 그 결과를 표 2에 나타내었다.

<40> 【표 2】

실시예 및 비교예의 리포솜의 평균 크기 및 안정도

	비교예 1	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7
평균 입자 크기 (μm)	0.879	0.175	0.253	0.533	0.225	0.166	0.278	0.129
침전 강도	3	1	1	2	1	1	2	1
[주] 침전 강도: 침전 강도가 높을수록 침전량이 많음, 범위 1~5								

<41> 본 발명에 따라 제조된 리포솜은 비교예 1에 비해 모두 크기가 작은 0.1~0.3 마이크로미터 이내의 균일하고 미소한 리포솜으로서 침전강도가 낮은 높은 콜로이드 안정성을 가지고 있음도 확인하였다. 또한 비교예 1과 비교해 볼 때, 첨가된 트리테르페노이드의 종류나 함량에 관계없이 트리테르페노이드가 첨가된 리포솜은 모두 자발적으로 미소한 리포솜이 생성되는 것을 알 수 있다.

<42> [시험예 2: 세라마이드 생성력 측정]

<43> 트리테르페노이드가 혼입된 리포솜의 종류에 따른 무모생쥐의 표피에서 생성되는 세라마이드 생성량을 측정하였다. 물질을 무모 생쥐의 등 부위에 도포한 후, 등 부위 피부

를 8mm<sup>2</sup>의 크기로 생검한 후 -20℃ 냉동고에 보관하였다. 트립신-에틸렌디아민테트라아세트산 2.5%를 첨가하여 표피와 진피를 분리한 후 표피만을 취하여 지질을 추출하였다. 지질을 추출하여 박막 액체크로마토그래피를 전개하여 발색한 후, CAMAG사의 색도계를 이용하여 수치화 하였다.

<44> 실시예 1, 3, 4, 5, 6 및 비교예 1의 세라마이드 생성량을 분석한 결과 모든 시료에 대해 세라마이드 함성이 확인되었으며, 도 1a 및 도 1b에 나타내었다. 비교예 1의 세라마이드 생성량에 비해 실시예 1은 180% 가량이 증가하였으며 실시예 3, 4, 5, 6은 각각 143%, 174%, 212%, 232% 가량 증가함으로서 트리테르페노이드의 생리활성이 우수하게 발현되고 있음을 확인하였다.

<45> 따라서 리포솜 내에 트리테르페노이드가 고농도로 함유되어 피부 생체막의 주성분인 세라마이드의 생성을 증대시킴으로써 피부 개선 효과를 나타낼 수 있다.

<46> 이하 본 발명의 제형을 설명한다. 본 발명에 의한 리포솜 분산액을 이용하여 하기 표에 나타난 함량에 따라, 통상의 제조방법에 따라 각각의 제형의 피부외용제를 제조하였다.

<47> <제형예 1> 유연화장수

<48>

【표 3】

조성	조성비(중량%)
베타인	3.0
낫토검	3.0
셀룰로스검	0.005
에탄올	5.0
방부제	0.5
실시에 4 리포좀 분산액	5.0
폴리에틸렌경화피마자유	0.2
초산토코페롤	2.0
색소	미량
향	미량
정제수	To 100

<49> <제형예 2> 영양화장수

<50> 【표 4】

조성	조성비(중량%)
세틸에틸헥사노에이트	4.0
세토스테아릴알콜	1.0
친유형모노스테아릴산스테아레이트	1.0
스쿠알란	0.5
실시에 4 리포좀 분산액	5.0
폴리솔베이트 60	1.5
솔비탄세스퀴올리에이트	0.5
글리세린	5.0
트리에타놀아민	0.5
카르복시비닐폴리머	0.2
방부제	미량
색소	미량
향	미량
정제수	To 100

<51> <제형예 3> 크림

<52>

【표 5】

조성	조성비(중량%)
밀납	1.0
글리세릴스테아레이트	3.0
세토스테아레이트	2.5
폴리솔베이트 60	1.0
솔비탄세스퀴올리에이트	0.5
세틸에틸헥사노에이트	0.5
스쿠알란	2.0
유동파라핀	5.0
유효성분혼합물	5.0
글리세린	3.0
프로필렌글리콜	3.0
실시에 5 리포좀 분산액	5.0
방부제	미량
색소	미량
향	미량
정제수	To 100

&lt;53&gt; &lt;제형에 4&gt; 로션

&lt;54&gt; 【표 6】

조성	조성비(중량%)
글리세릴스테아레이트	1.5
폴리솔베이트	1.5
솔비탄세스퀴올리에이트	0.5
세틸에틸헥사노에이트	2.0
스쿠알란	2.0
라놀린	2.0
글리세린	3.0
카르복시비닐폴리머	0.5
가수분해콜라겐	1.0
트리에탄올아민	0.5
실시에 5 리포좀 분산액	5.0
방부제	미량
향료	미량
색소	미량
정제수	To 100

**【발명의 효과】**

<55>       이상에서 설명한 바와 같이, 트리터페노이드를 고농도로 함유하는 미소한 리포솜은 인체에 무해한 용매를 사용하였으므로 안전하며, 별도의 기계적인 힘을 필요로 하지 않고 미소한 리포솜을 형성하므로 우수한 화학적 안정성을 가지고 있으며, 입자크기가 미소하므로 콜로이드 안정성이 뛰어날 뿐만 아니라 트리터페노이드의 높은 생리활성을 나타내므로, 트리터페노이드 리포솜을 함유하는 화장료 또는 의약품 외용제 제조시 매우 유용하게 이용할 수 있다.



**【특허청구범위】****【청구항 1】**

(가) 폴리올을 60~70℃로 가온하면서, 상기 폴리올에 트리터페노이드를 분산하여 분산액을 제조하는 단계;

(나) 상기 분산액에 염기를 가하여 낮은 점도의 분산액으로 제조하는 단계;

(다) 인지질을 상온의 에탄올에 용해하여 에탄올 용액을 제조하는 단계;

(라) 인지질이 녹은 상기 에탄올 용액을 상기의 분산액에 가한 후 제조된 혼합액을 증류수에 투입하여 유화시킴으로써 유화용액을 제조하는 단계;

(마) 상기 유화용액에 산을 가하여 미소한 리포솜을 제조하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포솜의 제조방법.

**【청구항 2】**

제 1항에 있어서, 상기 단계 (가)의 폴리올은 펜틸렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜로 이루어진 군에서 선택된 것임을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포솜의 제조방법.

**【청구항 3】**

제 1항에 있어서, 상기 단계 (나)의 염기는 트리에탄올아민 (triethanolamine), 트리이소프로판올아민(triisopropanolamine), 포타슘 히드록시드(potassium hydroxide), 아미노부탄올(2-aminobutanol), 소듐 히드록시드(sodium hydroxide), 암모늄 히드록시드(ammonium hydroxide) 및 칼슘 히드록시드(calcium hydroxide)로 이루어진 군에서 선택된 것임을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포솜의 제조방법.

**【청구항 4】**

제 3항에 있어서, 상기 염기는 상기 단계 (가)의 트리터페노이드와 같은 노르말농도로서, 리포좀 분산액 중량에 대하여 0.001~0.5 중량%를 첨가함을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포좀의 제조방법.

**【청구항 5】**

제 3항에 있어서, 상기 염기는 상기 단계 (나)의 분산액의 pH가 10 내지 11 의 범위로 유지되도록 하는 양임을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포좀의 제조방법.

**【청구항 6】**

제 1항에 있어서, 상기 단계 (마)의 산은, 아디픽산(adipic acid), 보릭산(boric acid), 시트릭산(citric acid), 아세트산(acetic acid), 포믹산(formic acid), 푸마릭산(fumaric acid), 락틱산(lactic acid), 클리콜릭산(glycolic acid), 숙시닉산(succinic acid), 프로피오닉산(propionic acid), 피루빅산(pyruvic acid) 및 포스포릭산(phosphoric acid)로 이루어진 군에서 선택된 것임을 특징으로 하는 트리터페노이드 리포좀의 제조방법.

**【청구항 7】**

제 6항에 있어서, 상기 산은 상기 단계 (나)의 염기와 같은 노르말농도로 첨가함을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포좀의 제조방법.

## 【청구항 8】

제 6항에 있어서, 상기 산은 상기 단계(마)의 리포좀의 pH가 5 내지 8 사이로 유지되도록 하는 양임을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포좀의 제조방법.

## 【청구항 9】

제 1항에 있어서, 상기 단계(다)의 인지질은 이중결합이 0~3개로 존재하는 것임을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포좀의 제조방법.

## 【청구항 10】

제 1항에 있어서, 상기 단계(다)의 인지질은 포스파티딜콜린의 성분을 70~95% 함유하는 것을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포좀의 제조방법.

## 【청구항 11】

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 의한 방법으로 제조된, 리포좀 내에 트리터페노이드가 고농도로 혼입되어 있는 생리활성 트리터페노이드 리포좀.

## 【청구항 12】

제 11항에 있어서, 상기 리포좀은 입자크기가 0.1~1 마이크로미터의 범위 내에 존재하는 균일한 분산액임을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포좀.

## 【청구항 13】

제 11항에 있어서, 상기 트리터페노이드는 산기를 갖는 것으로서 울솔릭산, 올레아놀릭산, 센텔라 아시아티카 추출물, 베틀리닉산, 보스웰릭산 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것임을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포좀.

## 【청구항 14】

제 11항에 있어서, 상기 생리활성 트리터페노이드 리포솜에서 상기 인지질의 함량은 리포솜분산액 중량에 대하여 0.001~15 중량% 임을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포솜.

## 【청구항 15】

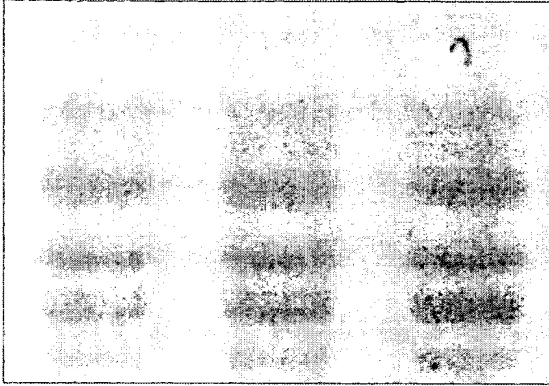
제 11항에 있어서, 상기 생리활성 트리터페노이드 리포솜에서 상기 트리터페노이드의 함량은 리포솜 분산액의 중량에 대하여 0.001~4 중량% 임을 특징으로 하는 생리활성 트리터페노이드 리포솜.

## 【청구항 16】

제 11항에 의한 생리활성 트리터페노이드 리포솜을 함유하는 것을 특징으로 하는 피부외용제 조성물.

【도면】

【도 1a】



【도 1b】

